

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

11

Veröffentlichungsnummer:

0 181 287
A2

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21

Anmeldenummer: 85810500.0

51

Int. Cl.⁴: **A 61 K 31/565**

A 61 K 9/14, A 61 K 47/00

22

Anmeldetag: 31.10.85

30

Priorität: 06.11.84 CH 5305/84

43

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
14.05.86 Patentblatt 86/20

84

Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

71

Anmelder: CIBA-GEIGY AG
Klybeckstrasse 141
CH-4002 Basel(CH)

72

Erfinder: Geller, Leo, Dr.
Rudolf Wackernagel-Strasse 14
CH-4125 Riehen(CH)

72

Erfinder: Glanzmann, Peter
J.J. Balmerstrasse 7
CH-4053 Basel(CH)

54

Trockensubstanzen und stabile Suspensionen.

57

Die Erfindung betrifft durch Lyophilisieren erhältliche Trockensubstanzen zur Herstellung von stabilen Suspensionen und stabile Suspensionen, die 4-Hydroxy- oder 4-Acyloxy-4-androsten-3,17-dione enthalten.

EP 0 181 287 A2

CIBA-GEIGY AG
Basel (Schweiz)

4-15138

Trockensubstanzen und stabile Suspensionen

Die Erfindung betrifft Trockensubstanzen zur Herstellung von stabilen Suspensionen und stabile Suspensionen, die 4-Hydroxy- oder 4-Acyloxy-4-androsten-3,17-dione als Wirkstoffe enthalten und Verfahren zu deren Herstellung.

Wässrige Suspensionen, insbesondere Injektionssuspensionen mit Steroidverbindungen, enthalten üblicherweise gemäss H. Sucker, P. Fuchs und P. Speiser, Pharmazeutische Technologie (1978), Verlag G. Thieme Stuttgart, Seite 616 als Suspensionshelfsmittel beispielsweise ein Netzmittel in niedrigen Konzentrationen, wie z.B. 0,1 bis 0,5 mg/ml Polysorbat oder 0,15 mg/ml Dioctylnatriumsulfosuccinat, ein Schutzkolloid, wie z.B. Natriumcarboxymethylcellulose oder Methylcellulose und einen Peptisator, wie z.B. Phosphatpuffer. Bekannterweise müssen diese Hilfsstoffe jedoch innerhalb sehr enger Grenzbereiche dosiert sein, damit die physikalische Stabilität der Suspension gewährleistet bleibt. Liegt die Zusammensetzung jedoch nicht innerhalb der engen Grenzbereiche optimal vor, so besteht die Gefahr, dass einerseits Kristallwachstum des suspendierten Wirkstoffes eintritt, oder dass der suspendierte Wirkstoff vorzeitig sedimentiert und sich nach einiger Zeit nicht mehr durch Aufschütteln homogen suspendieren lässt und gemäss den von in Remington, Pharmaceutical Sciences (1980), (A. Osol), S. 1457, aufgestellten idealen Anforderungen nicht mehr entspricht.

Es besteht ein echtes Bedürfnis, eine stabile wässrige Suspension ohne die vorher aufgezählten Nachteile bereitzustellen. Darüber hinaus besteht ein Bedürfnis in der Medizin, Suspensionen als

Tropfenformulierungen bereitzustellen, da in vielen Fällen Patienten leichter zur Einnahme von Tropfen zu bewegen sind als von Kapseln oder Tabletten. Insbesondere können injizierbare Suspensionen dem Patienten in jedem Zustand parenteral zugeführt werden.

Ueberraschenderweise konnten durch Lyophilisieren Trockensubstanzen zur Herstellung von stabilen Suspensionen und stabile Suspensionen an sich, insbesondere Injektionssuspensionen, die 4-Hydroxy- oder 4-Acyloxy-4-androsten-3,17-dione als Wirkstoff enthalten, erhalten werden, welche sich dadurch kennzeichnen, dass sie als Netzmittel und zur Erhöhung der Viskosität des Suspensionsmittels eine Kombination bestehend aus mindestens einem Phospholipid und mindestens einem Polyäthylenglykol in einem Verhältnis von 1:1 bis 1:10 aufweisen.

Es konnte überraschenderweise festgestellt werden, dass das Verhältnis der Kombination Phospholipid/Polyäthylenglykol für die durch Lyophilisieren erhältlichen Trockensubstanzen zur Herstellung von stabilen Suspensionen von grosser Bedeutung ist.

Das Verhältnis der Kombination von Phospholipiden und Polyäthylenglykol liegt insbesondere im Bereich von 1:1 bis 1:5,0, vorzugsweise jedoch im Bereich von 1:1 bis 1:3,0.

Als Phospholipide für die erfindungsgemässe Verwendung als Netzmittel in Kombination mit Polyäthylenglykol kommen Gemische aus Phosphatidylcholin, Phosphatidyläthanolamin, N-Acylphosphatidyläthanolamin oder Phosphatidylinosit in Frage, insbesondere Phospholipide mit einem Phosphatidylcholin-Anteil von 30-98%.

Es können z.B. folgende kommerziellen Produkte verwendet werden:

<u>Phosphatidylcholingehalt</u>	<u>Markenname</u>
ca. 45%	Epikuron 145® Lipoid S45
80-85%	Epikuron 170® Lipoid E80 ®
90-98%	Epikuron 200® Lipoid S100®

Vor allem haben sich Kombinationen verschiedener Phospholipide als geeignet erwiesen.

Ein wesentlicher Aspekt der Erfindung liegt in der Auswahl des Polyäthylenglykols, da gefunden wurde, dass die erstrebte Stabilisierung der Suspension nur dann erzielt wird, wenn möglichst ein Polyäthylenglykol mit höherem Molekulargewicht verwendet wird. Besonders gut reproduzierbare Ergebnisse werden erhalten, wenn ausschliesslich feste Polyäthylenglykole vom Molekulargewicht 1000 bis 6000 verwendet werden. Vorzugsweise werden für die Herstellung von Suspensionen, die insbesondere 4-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion enthalten, Polyäthylenglykole vom Molekulargewicht 3000-4000 verwendet. Die Verwendung dieser festen Polyäthylenglykole hat eine leichte Viskositätserhöhung des Suspensionsmediums zur Folge, was die Suspendierbarkeit des Wirkstoffes verbessert und ausserdem dienen diese Polyäthylenglykole als Gerüstbildner bei der nachfolgenden Lyophilisation (Gefriertrocknung). Feste Polyäthylenglykole des angegebenen Molekulargewichtes sind unter verschiedenen Bezeichnungen, beispielsweise unter Polyglykol oder Carbowax 1000®, 1500®, 3000®, 4000® oder 6000® im Handel.

Es war für den Fachmann nicht vorhersehbar, dass neben dem oben angegebenen Kombinationsbereich Phospholipid/Polyäthylenglykol das durchschnittliche Molekulargewicht einen so grossen Einfluss auf die physikalische Stabilität der Suspension hat.

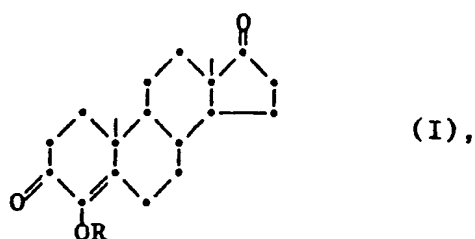
Wie bereits erwähnt, entsteht mit der Kombination der beiden Hilfsstoffe ein Suspensionsmedium mit leicht erhöhter Viskosität, in welchem der Wirkstoff in verschiedener Kristallstruktur und Konzentration homogen verteilbar ist. Ein besonderer Vorteil dieses Suspensionsmediums ist, dass sich erhaltene Suspensionen lyophilisieren lassen, wodurch sich eventuell noch vorhandene, d.h. sämtliche Stabilitätsprobleme, auf ein Minimum herabsetzen lassen. Das Lyophilisieren führt man z.B. aus, indem man eine bestimmte Menge der hergestellten Suspension üblicherweise in geeignete Behälter, wie Ampullen, z.B. Glasstechampullen (Vials) abfüllt und die abgefüllten Stechampullen anschliessend bei ca. -40°C einfriert und danach bei einem Druck von 0,2-0,6 mbar und einer Endtemperatur von ca. 25°C - 35°C lyophilisiert.

Die so entstandene Trockensubstanz wird vor der Verwendung als Suspension, beispielsweise vor der Injektion in physiologischen Lösungen, wie z.B. physiologischen Kochsalzlösungen oder auch physiologischen Zuckerlösungen, wie z.B. Glucoselösung oder im dest. Wasser rekonstituiert. Durch kurzes Schütteln entsteht wieder eine homogene Suspension, die aufgrund des enthaltenen Phospholipids nicht an der Behälterwand haftet und leicht und vollständig mit der Spritze entnehmbar ist.

Ueberraschenderweise gelingt es erstmalig durch Lyophilisieren, Trockensubstanzen und daraus rekonstituierbare Suspensionen, die 4-Hydroxy- oder 4-Acyloxy-4-androsten-3,17-dione enthalten, die physikalisch stabil und auch zur Injektion geeignet sind, herzustellen. Gegenstand der Erfindung sind demnach auch stabile Injektionssuspensionen, die als Injektionsformulierung zur besonderen Verwendung gelangen. Hiermit können stabile Suspensionen, insbesondere Injektionssuspensionen, die 4-Hydroxy- oder 4-Acyloxy-4-androsten-3,17-dione enthalten, vorzugsweise jedoch 4-Hydroxy-4-androsten-3,17-dione enthalten, als "ready for use" Präparate verwendet werden.

Die als orale oder injizierbare Formulierungen verwendbaren Suspensionen können je nach Bedarf mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Zusätzen, Trägersubstanzen und/oder Geschmacks-korrigentien und/oder Konservierungsmitteln und/oder Antioxidantien bei oraler oder parenteraler Gabe nach an sich bekannten Methoden verabreicht werden.

Für die Herstellung der Trockensubstanzen und den daraus rekonsti-tuierbaren Suspensionen, geeignet für orale oder auch injizierbare Formulierungen können zwischen 10 und 1000 mg, vorzugsweise zwischen 50 und 250 mg, des Wirkstoffes der Formel I



worin R ein Wasserstoffatom oder eine 2 bis 12 Kohlenstoffatome enthaltende Acylgruppe darstellt, verwendet werden.

Als Acylgruppen kommen die in der Steroidchemie üblicherweise verwendeten Acylgruppen in Frage, insbesondere die Acetyl-, Heptan-oyl- oder Benzoylgruppe.

Vorzugsweise wird der Wirkstoff der Formel I in mikronisierter Form verwendet.

Wird der Wirkstoff in mikronisierter Form verwendet, so liegen die Partikel in einer Korngrösse von 2-20 µm, vorzugsweise jedoch in einer mittleren Korngrösse von 3-6 µm vor. Das Mikronisieren des Wirkstoffes geschieht mittels eines Ultraschalldesintegrators (z.B. Branson Sonifier) nach bekannten Verfahren (J. Pharm. Sci. 53 (9) 1040-45 (1965)).

Gegenstand der Erfindung ist demnach auch der Wirkstoff der Formel I in mikronisierter Form in einer Korngrösse von 2-20 μm , vorzugsweise in einer mittleren Korngrösse von 3-6 μm .

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind bereits bekannt. Sie werden beschrieben als Aromatasehemmer, die die Umwandlung von 4-Androsten-3,17-dion zu Oestrogenen an menschlichen Placentamikrosomen hemmen (Endocrinology 100 [1977] 1684-1695 und US-Patent No. 4,235,893). Die Verbindungen können die Entwicklung von östrogenabhängigen Brusttumoren bei Ratten unterdrücken.

Ferner wird die Verwendung der Verbindungen der Formel I in der DE-OS 3 339 295 zur Prophylaxe und Therapie der Prostata Hyperplasie beschrieben.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung verdeutlichen, jedoch nicht einschränken.

Beispiel 1

Zusammensetzung der Trockenstechampulle (Trockenvial):

4-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion, mikronisiert	250 mg
Epikuron 170®	5 mg
Epikuron 200®	45 mg
Carbowax 4000®	150 mg
Thiomersal	0,05 mg

Die Herstellung erfolgt unter Stickstoff-Begasung und antimikrobiellen Bedingungen. In 6,407 g filtriertem und sterilisiertem Suspensionsmittel (17,0 mg Epikuron 170®, 152,5 mg Epikuron 200®, 508,5 mg Polyäthylenglykol 4000®) werden 847,5 mg steriles 4-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion mikronisiert eingerührt und suspendiert. Zur Suspension werden 2,746 g sterilfiltrierte Thiomersal-Lösung (0,170 mg Thiomersal®) zugemischt. Der pH-Wert der Suspension wird durch Zugabe von ca. 1 Tropfen sterilfiltrierter 0,1n Natronlauge auf 5,0-6,0 gestellt. Durch Beschallen mit einem Ultraschall-Desin-

tegrator wird die Suspension homogenisiert (desagglomeriert). Die Suspension wird zu 2,95 g in 6 ml Stechampullen abgefüllt. Die abgefüllte Suspension in den Stechampullen wird in einer Gefrier-trocknungsapparatur bei -40°C eingefroren und danach bei einem Druck von 0,4 mbar und einer Endtemperatur von +35°C lyophilisiert.

Zusammensetzung des Rekonstituierungsmittels:

Natriumchlorid	18 mg
Wasser	bis zu 2 ml

Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Suspension werden mit einer Injektionsspritze zu einer Ampulle mit Trockensubstanz 2 ml Natriumchloridlösung 0,9 % gegeben. Nach kurzem Umschwenken entsteht wieder eine homogene Suspension, die 250 mg 4-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion enthält.

Beispiel 2:

Zusammensetzung der Trockenstechampulle (Trockenvial):

4-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion mikronisiert,	250,00 mg
Epikuron 200®	50,00 mg
Carbowax 4000®	75,00 mg
Thiomersal	0,05 mg
Ascorbylpalmitat	0,005 mg

Unter Verwendung der entsprechend angegebenen Mengen erfolgt die Ausführung wie unter Beispiel 1 angegeben.

Zusammensetzung des Rekonstituierungsmittels:

Wasser zur Injektion	2 ml
----------------------	------

Beispiel 3

Zusammensetzung der Trockenstechampulle:

4-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion mikronisiert,	500 mg
Epikuron 170®	50 mg
Polyglykol 3000®	100 mg
Thiomersal	0,05 mg
Tocopherol	0,06 mg

Unter Verwendung der entsprechend angegebenen Mengen erfolgt die Ausführung wie unter Beispiel 1 angegeben.

Zusammensetzung des Rekonstituierungsmittels:

Natriumchlorid	22,5 mg
Wasser zur Injektion	bis zu 2,5 ml

Beispiel 4

Zusammensetzung der Trockenstechampulle (Trockenvial):

4-Hydroxy-4-androsten-3,17- dion, mikronisiert,	1000 mg
Epikuron 170®	50 mg
Epikuron 200®	50 mg
Polyäthylenglykol	300 mg
Thiomersal	0,05 mg
Tocopherol	0,12 mg

Unter Verwendung der entsprechend angegebenen Mengen erfolgt die Ausführung wie unter Beispiel 1 angegeben.

Zusammensetzung des Rekonstituierungsmittels:

Glucose	250,0 mg
Wasser zur Injektion	bis zu 5 ml

Beispiel 5

Herstellung von Mikrokristallen:

250 mg 4-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion werden in 7,5 ml Aceton gelöst. Diese Lösung wird in einem Ultraschall-Desintegrator mit 75 ml Wasser vermischt. Die ausgefällten Mikrokristalle des Wirkstoffes 4-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion werden auf einem Filter durch Filtration gesammelt und zweimal mit je 10 ml Wasser nachgewaschen. Die gewaschenen Mikrokristalle werden bei 40°C und einem Druck von >100 mbar getrocknet.

Patentansprüche

1. Durch Lyophilisierten rhätliche Trockensubstanzen zur Herstellung von stabilen Suspensionen, die 4-Hydroxy- oder 4-Acyloxy-4-androsten-3,17-dione enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Netzmittel und zur Erhöhung der Viskosität des Suspensionsmittels eine Kombination bestehend aus mindestens einem Phospholipid und mindestens einem Polyäthylenglykol im Verhältnis von 1:1 bis 1:10 aufweisen.
2. Trockensubstanzen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man bei der Herstellung als Netzmittel und zur Erhöhung der Viskosität des Suspensionsmittels eine Kombination bestehend aus mindestens einem Phospholipid und mindestens einem Polyäthylenglykol im Verhältnis von 1:1 bis 1:5 verwendet.
3. Trockensubstanzen gemäss Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man bei der Herstellung der Suspensionen als Netzmittel und zur Erhöhung der Viskosität des Suspensionsmittels eine Kombination bestehend aus mindestens einem Phospholipid und mindestens einem Polyäthylenglykol im Verhältnis von 1:1 bis 1:3 verwendet.
4. Trockensubstanzen gemäss Ansprüchen 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass man als Polyäthylenglykol ein festes Polyäthylenglykol verwendet.
5. Trockensubstanzen gemäss Ansprüchen 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Polyäthylenglykol ein festes Polyäthylenglykol von einem Molekulargewicht 1000 bis 6000 verwendet.
6. Trockensubstanzen gemäss Ansprüchen 1-5, die 4-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass man als Polyäthylenglykol ein festes Polyäthylenglykol von einem Molekulargewicht 3000 bis 4000 verwendet.

7. Verfahren zur Herstellung von durch Lyophilisieren erhältlichen Trockensubstanzen, geeignet zur Herstellung von stabilen Suspensionen, die 4-Hydroxy- oder 4-Acyloxy-4-androsten-3,17-dione enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-Hydroxy- oder 4-Acyloxy-4-androsten-3,17-dione in Gegenwart einer Kombination bestehend aus mindestens einem Phospholipid und mindestens einem Polyäthylenglykol in einem Verhältnis von 1:1 bis 1:10 als Netzmittel und als Mittel zur Erhöhung der Viskosität des Suspensionsmittels in einem wässrigen Suspensionsmittel suspendiert und die erhaltenen Suspensionen lyophilisiert.

8. Verfahren zur Herstellung von Trockensubstanzen, die 4-Hydroxy- oder 4-Acyloxy-4-androsten-3,17-dione enthalten gemäss Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Kombination bestehend aus mindestens einem Phospholipid und mindestens einem Polyäthylenglykol in einem Verhältnis von 1:1 bis 1:5 als Netzmittel und als Mittel zur Erhöhung der Viskosität des Suspensionsmittels verwendet.

9. Verfahren zur Herstellung von Trockensubstanzen gemäss Ansprüchen 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Kombination bestehend aus mindestens einem Phospholipid und mindestens einem Polyäthylenglykol in einem Verhältnis von 1:1 bis 1:3 als Netzmittel und als Mittel zur Erhöhung der Viskosität des Suspensionsmittels verwendet.

10. Verfahren zur Herstellung von Trockensubstanzen gemäss Ansprüchen 7-9, dadurch gekennzeichnet, dass man als Polyäthylenglykol ein festes Polyäthylenglykol verwendet.

11. Verfahren zur Herstellung von Trockensubstanzen gemäss Ansprüchen 7-9, dadurch gekennzeichnet, dass man als Polyäthylenglykol ein festes Polyäthylenglykol von einem Molekulargewicht 1000 bis 6000 verwendet.

12. Verfahren zur Herstellung von Trockensubstanzen gemäss Ansprüchen 7-9, die 4-Hydroxy-4-androsten-3,17-dione enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass man als Polyäthylenglykol ein festes Polyäthylenglykol von einem Molekulargewicht 3000 bis 4000 verwendet.

13. Verfahren zur Herstellung von Trockensubstanzen gemäss Ansprüchen 7-9, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-Hydroxy- oder 4-Acyloxy-4-androsten-3,17-dione im mikronisierten Zustand verwendet.

14- 4-Hydroxy- oder 4-Acyloxy-4-androsten-3,17-dione in mikronisierter Form in einer Korngrösse von 2-20 μm .

15. 4-Hydroxy- oder 4-Acyloxy-4-androsten-3,17-dione in mikronisierter Form in einer Korngrösse von 3-6 μm .

16. Stabile Suspensionen enthaltend eine Trockensubstanz in der Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1-6 in einem wässrigen Suspensionsmittel.

17. Stabile Suspensionen gemäss Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass man diese oral oder parenteral verwendet.

FO 7.4/HFO/ga*/ga*

